

# 从临床角度看胰岛功能的评估

菲  
越  
2017  
BEYOND FORUM  
论今思辨 道本合鸣  
道

4M编号：SACN.DIA.17.06.4147 本材料有效期至 2018 年 12 月

该信息仅作医学和科研参考，赛诺菲不建议以任何所批准的处方信息不符的方式使用本品。本材料仅供医疗卫生专业人士使用

## CONTENTS

# 目 录

01

胰岛功能评估的重要性

02

临床评估胰岛功能的常用指标

03

C肽评估的临床应用

# 01

## 胰岛功能评估的重要性

**胰岛 $\beta$ 细胞功能受损和胰岛素抵抗是糖尿病的重要发病机制**

**聚焦糖尿病的发病根源，对胰岛功能进行评估是否能达到  
更好预测疾病发生及治疗反应的目的？**





- 预测**糖尿病**的发生<sup>1</sup>
- 预测糖尿病**微血管并发症**的发生<sup>2,3</sup>
  - 肾病
  - 视网膜病变
  - 神经病变
- 预测糖尿病的**治疗情况**
  - 预测血糖控制情况<sup>4</sup>
  - 预测口服药治疗反应<sup>5</sup>
  - 预测强化治疗后的缓解情况<sup>6</sup>
  - 预测胃转流手术的术后血糖缓解情况<sup>7</sup>

1. Ohn JH, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2016,4(1):27-34; 2. Zhao L, et al. Diabetes Technol Ther 2015,17(1):29-34; 3. Lachin JM, et al. Diabetes 2014,63:739-748; 4. Saisho Y, et al. World J Diabetes 2015,6(1):109-124; 5. TODAY Study Group. Diabetes Care 2013, 36(6):1749-1757; 6. Zhang B, et al. J Int Med Res 2016,44(6):1543-1550; 7. 于浩泳. 新星奖获奖者报告4:胃转流手术对2型糖尿病伴肥胖患者胰岛功能影响及术前空腹C肽对疗效预测价值初步探讨. 中华内分泌代谢杂志 2014, 30(12):1159-1160

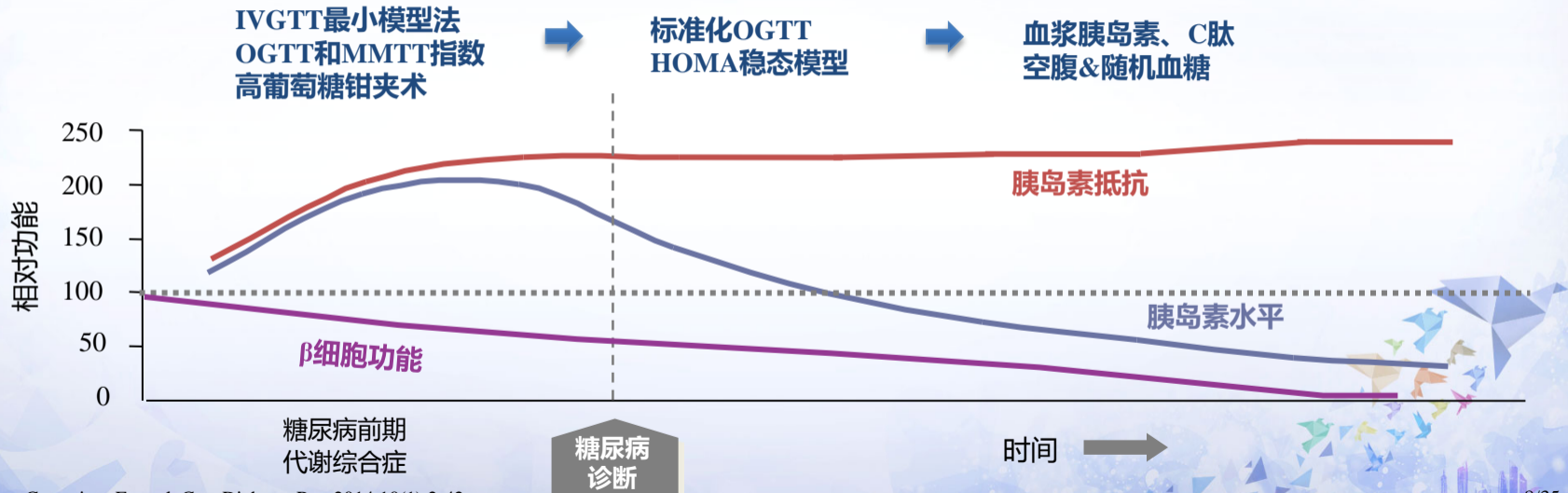
**大量研究证明，评估胰岛功能对了解糖尿病的发生、发展，  
预测糖尿病的预后及制订合适的治疗方案非常重要，  
那么，临床应用中一般如何进行胰岛功能的评估？评估指标如何选择？**



# 02

## 临床评估胰岛功能的常用指标

# 根据糖尿病进程选择合适的评估方法与指标





## 血糖

- 空腹血糖 ( FPG )
- 餐后血糖 ( PPG )

## 胰岛素

- 空腹胰岛素 ( FINS )
- 胰岛素峰值/胰岛素基础值 (  $I_{\max} / I_0$  )
- 糖负荷后胰岛素曲线下面积 (  $AUC_{Ins}$  )
- 刺激后胰岛素均值与空腹胰岛素差值 (  $\Delta I$  )

## C肽

- 血清C肽 ( CP )
- 空腹C肽 ( FCP )
- 尿C肽 ( UCP )
- 尿C肽肌酐比 ( UCPCR )
- 刺激后C肽均值与空腹C肽的差值 (  $\Delta CP$  )

## 什么是C肽？

C肽与胰岛素有一个共同的前体——胰岛素原，一分子的胰岛素原可裂解成一分子的胰岛素和一分子的C肽，因此，理论上C肽与胰岛素是等同分泌的<sup>1</sup>

- 胰腺分泌的胰岛素近一半被肝脏首过代谢作用清除，而肝脏对C肽摄取率低，C肽清除率可忽略不计
- 体内C肽的降解速度比胰岛素慢（半衰期：20-30min vs. 3-5min），为 $\beta$ 细胞反应波动提供了更稳定的测试窗口



- C肽在外周循环中以恒定速率被清除，而胰岛素清除速率可变，导致直接测量结果不一致

使用胰岛素治疗的糖尿病患者中，测定C肽不受外源注射胰岛素的影响，更能准确反映 $\beta$ 细胞功能

## 临床常用C肽评估方法的比较<sup>1</sup>

试验方法	优势	劣势
胰高血糖素刺激测试 ( GST )	敏感性最高、特异、快速、可重复性、与诊断相关	恶心、反胃
混合餐糖耐量试验 ( MMTT )	敏感、特异、可重复性、与诊断相关	耗时、液体混合餐不够普及
口服葡萄糖耐量试验 ( OGTT )	诊断OGTT时较实用	耗时、预测 $\beta$ 细胞功能的证据有限

	刺激后C肽（非空腹“随机”/胰高血糖素后/混合餐试验）（nmol/L）	空腹C肽（nmol/L）	餐后尿C肽肌酐比（nmol/mmol）
健康人群	1-3	0.3-0.6	--
胰岛素绝对缺乏/胰岛素绝对需求	< 0.2	< 0.08	< 0.2
可能是T1DM/无法通过非胰岛素治疗实现血糖控制	< 0.6	< 0.25	< 0.6
推测T1DM诊断3-5年后，考虑为T2DM或单基因（MODY）糖尿病	> 0.2	> 0.08	> 0.2
针对年轻时诊断为糖尿病的患者，考虑是MODY或T2DM	> 1	> 0.4	> 1.1

## 样品稳定性差



- C肽是一种小的线性肽，易被酶蛋白水解切割<sup>1</sup>，需在降解前立即进行实验室分析<sup>2</sup>
- 样品需立即离心分离，并在冷冻条件下储存<sup>2</sup>

## 测量标准未统一



- 不同实验室间的C肽评估方法尚未实现标准化<sup>3,4</sup>
- 不同C肽测定法在评估结果及精密度方面存在显著差异<sup>3</sup>

## 正常值未标准化



- 应用于糖尿病患者时，缺乏具体的参考范围<sup>2</sup>



- 血清C肽水平常用于评估T2DM患者的内源性胰岛素分泌，但目前的分析方法尚存在一定的局限性



使用EDTA管收集C肽样品，室温下稳定性长达24 h<sup>5</sup>，或可弥补血清C肽样品稳定性差的缺陷

## 尿C肽评估指标的比较

指标	优势	劣势
尿C肽肌酐比 (UCPCR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>非侵入性、简单</li> <li>在硼酸中稳定72 h</li> <li>与T2DM的胰岛素缺乏相关</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>应用于慢性肾病患者结果不准确</li> <li>受性别的影响，肌酐浓度存在差异</li> </ul>
尿C肽 (UCP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>与男性T2DMβ细胞功能相关</li> <li>在硼酸中稳定72 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>应用于慢性肾病患者结果不准确</li> <li>灵敏度低于UCPCR</li> </ul>
24h尿C肽 (24h UCP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>非侵入性</li> <li>可用于检测胰岛素缺乏</li> <li>在硼酸中稳定72 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>应用于慢性肾病患者结果不准确</li> <li>耗时</li> <li>需要良好的患者依从性</li> <li>受肌酐变化的影响</li> </ul>

- 相对于血清C肽，尿C肽稳定性更高，当收集在硼酸中时在室温下的稳定性可长达3天
- 尿C肽和尿C肽肌酐比是非侵入性的，操作简单且易于重现，或可作为血清C肽的替代品

## T2DM患者血清C肽与其他变量之间的相关性

### 女性

	Variables(n=39)	(r-value)	p value
1	Age	0.439	0.000*
2	Serum Creatinine (mg/dL)	0.270	0.006*
3	Blood Urea (mg/dL)	0.308	0.002*
4	Urinary C- Peptide (ng/mL)	0.150	0.319
5	Urine Creatinine (mg/dL)	-0.057	0.707
6	<b>UCPCR</b>	<b>0.302</b>	<b>0.041*</b>
7	FBS (mg/dL)	0.184	0.063

\* P<0.05

### 男性

	Variables(n=74)	r- value	p value
1	Age	0.113	0.208
2	Serum Creatinine (mg/dL)	0.069	0.444
3	Blood Urea (mg/dL)	0.106	0.234
4	<b>UCP (ng/mL)</b>	<b>0.241</b>	<b>0.006*</b>
5	Urine Creatinine (mg/dL)	0.087	0.333
6	Urine C-peptide/ Creatinine Ratio	0.113	0.207
7	FBS (mg/dL)	-0.066	0.462

\* P<0.05

- 女性T2DM受试者中，血清C肽与UCPCR显著相关 ( P=0.041 )
- 男性T2DM受试者中，血清C肽与UCP显著相关 ( P=0.006 ) ，这种差异是由肌肉质量和肌酐排出量的不同引起的

临床应用中是否可通过尿C肽代替血清C肽来评估胰岛功能，有待更多的研究与实践来证明

# 03

## C肽评估的临床应用



- C肽可代表内源性胰岛素产生，并与疾病类型、糖尿病持续时间以及诊断年龄相关
- 对C肽的评估可应用于诊断糖尿病、预测治疗反应及预后

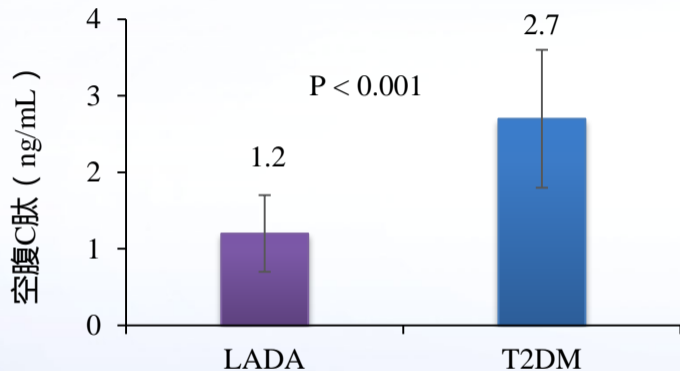


## 血清C肽与临床糖尿病类型的相关性及预测价值

诊断时C肽水平 ( nmol/L )	T1DM ( 人数 )	T2DM/MODY ( 人数 )	T2DM/MODY的预测 价值 ( 95% CI )
< 0.2	1,036	1	0.0010 ( 0.00002-0.0053 )
0.2-0.99	1,209	25	0.020 ( 0.014-0.031 )
> 1.0	52	44	0.46 ( 0.37-0.58 )
总计	2,297	70	

- C肽值 < 0.2 nmol/L，该患者被诊断为T1DM的机率 > 99.8%
- C肽值  $\geq$  1.0 nmol/L，该患者被诊断为T2DM或年轻的成年发病型糖尿病 ( MODY ) 的机率为46%

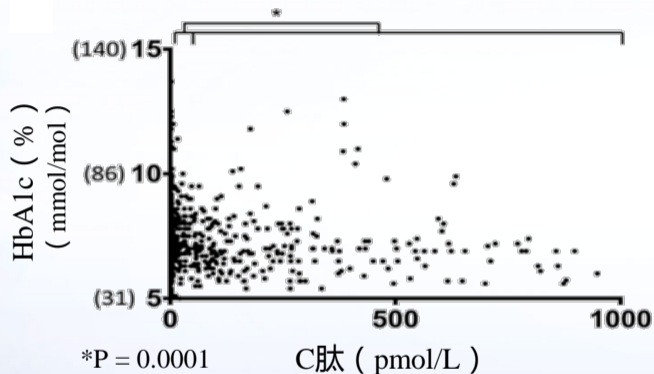
该全国性队列研究纳入2,734例新诊断为糖尿病的儿童与青少年，在诊断和随访中收集数据，通过荧光免疫法分析，旨在评估新诊断患者的C肽水平及其与糖尿病临床诊断的关系



LADA与T2DM患者的空腹C肽水平

- 与T2DM患者相比，成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）患者的平均空腹C肽水平显著更低（ $P < 0.001$ ）

该研究纳入297例临床诊断为T2DM的患者，通过评估抗谷氨酸脱羧酶、抗酪氨酸磷酸酶抗体及空腹C肽等临床与生化参数，旨在鉴定T2DM患者中的LADA患者

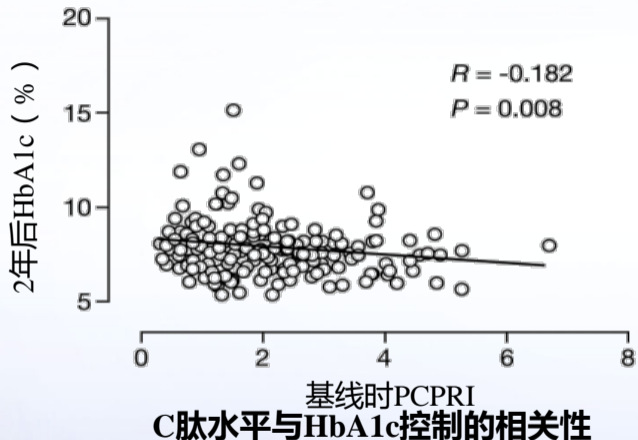


### C肽水平与HbA1c控制的相关性

该横断面研究调查了1,273例T1DM患者在8年内（2005-2013年）的空腹C肽水平，该研究不断扩大，累积1,273例患者5年结果以评估C肽和HbA1c之间的关系，累积患者1.5年结果评估C肽与糖尿病并发症（324例）和低血糖（323例）的关系

Kuhreiber WM, et al. Diabet Med 2015,32(10):1346-1353

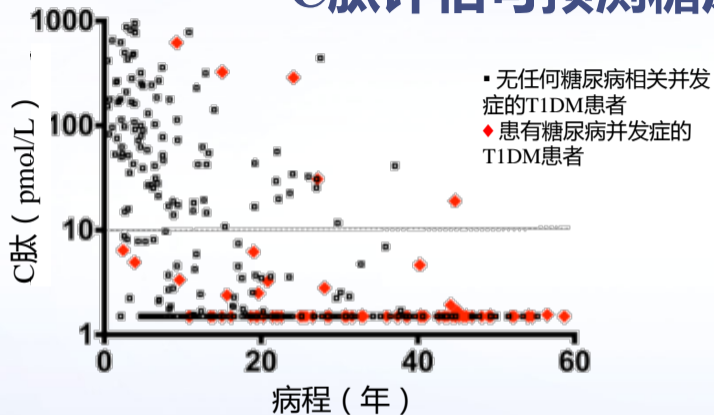
- C肽水平越低，HbA1c控制越差：
  - 与空腹C肽水平在 50-100 pmol/L相比，低C肽水平（2.5-50 pmol/L）与更高的HbA1c水平相关（HbA1c中位值：6.9 vs. 7.2， $P < 0.0001$ ）



该回顾性队列研究纳入210例T2DM患者，在基线和入院后2年测量HbA1c和糖化白蛋白旨在阐明T2DM基线β细胞功能与未来HbA1c、GA及GA/HbA1c的关系。基线β细胞功能通过餐后C肽免疫反应指数（PCPRI）进行评估

Saisho Y, et al. Endocr J. 2014,61(2):149-157

- 一项回顾性队列分析发现，基线时C肽水平与2年后HbA1c控制情况呈显著负相关（ $R=-0.182$ ， $P=0.008$ ）

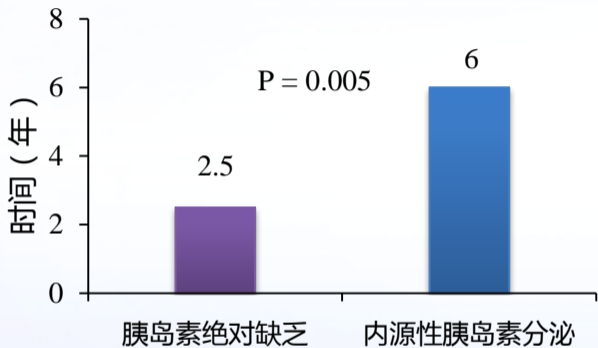


### C肽水平与微血管并发症的相关性

该研究以横断面方式调查了1,273例T1DM患者在8年内（2005-2013年）的空腹C肽水平，该研究不断扩大，累积1,273例患者5年结果以评估C肽和HbA1c之间的关系，累积患者1.5年结果评估C肽与糖尿病并发症（324例）和低血糖（323例）的关系

Kuhreiber WM, et al. Diabet Med 2015,32(10):1346-1353

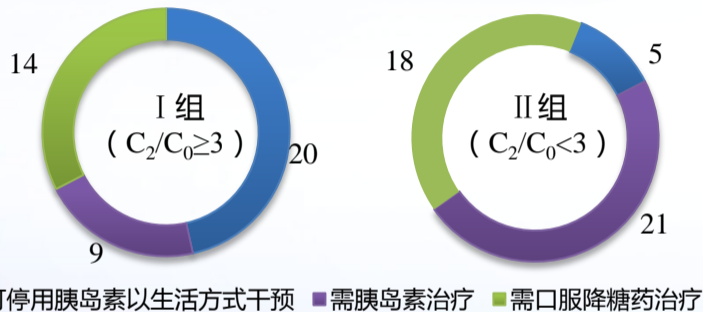
- 视网膜病变、足溃疡截肢、神经病变或肾脏疾病（肾病或微量白蛋白尿）等糖尿病相关并发症的发展与空腹C肽水平  $< 10$  pmol/L显著相关，且独立于糖尿病病程（ $P = 0.03$ ）



### 不同患者从诊断到起始胰岛素治疗的时间

该研究纳入191例使用胰岛素治疗的T2DM患者（临床诊断为T2DM、诊断时年龄 $\geq 45$ 岁且诊断后1年内未开始胰岛素治疗），通过MMTT测量UCPCR以确定存在胰岛素绝对缺乏的T2DM患者的患病率及临床特征

- 尿C肽肌酐比（UCPCR） $> 0.2$  nmol/mmol是判断存在内源性胰岛素分泌的可靠指标
- 与存在内源性胰岛素分泌（UCPCR  $> 0.2$  nmol/mmol）的患者相比，胰岛素绝对缺乏的患者从诊断到起始胰岛素治疗的时间显著更短（ $P = 0.005$ ）

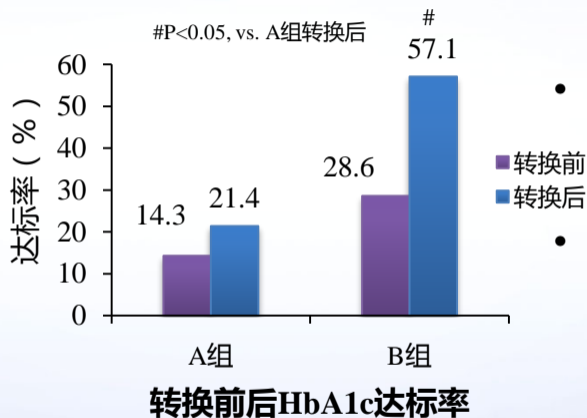
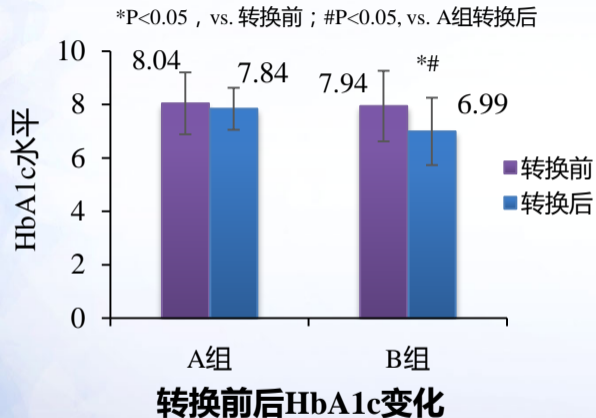


### 胰岛素强化治疗后的降糖方案

研究纳入87例新诊断T2DM患者，根据餐后2hC肽与空腹C肽的比值 ( $C_2/C_0$ ) 分为I组 ( $C_2/C_0 \geq 3$ , n=43) 和II组 ( $C_2/C_0 < 3$ , n=44)，行2-3周的胰岛素强化治疗，治疗达标后出院且根据血糖调整治疗方案，随访3个月，比较两组间的降糖方案和血糖控制情况

- 胰岛素强化治疗后可停用胰岛素，以单独生活方式干预控制血糖良好的患者，I组显著多于II组 (20 vs. 5,  $P < 0.05$ )
- 胰岛素强化治疗后仍需要胰岛素治疗的患者，I组显著低于II组 (9 vs. 21,  $P < 0.05$ )
- 提示：对于 $C_2/C_0 \geq 3$ 的新诊断T2DM患者，短期胰岛素强化治疗更易于诱导长期血糖控制，改善 $\beta$ 细胞功能





- 转为甘精胰岛素+OAD治疗方案更适合2hC肽/空腹C肽>3的T2DM患者
- 转换后患者的HbA1c降幅更显著, HbA1c达标率显著更高, 且胰岛素剂量显著更低

研究纳入30例T2DM患者, 接受预混胰岛素或胰岛素类似物治疗8周后根据胰岛功能分为A组(2hC肽/空腹C肽≤3)、B组(2hC肽/空腹C肽>3), 转为甘精胰岛素+OAD治疗8周, 评估转换治疗方案后的疗效

灵敏度：	92.6%	75.5%	69.5%
特异性：	60.0%	51.4%	49.1%
AUC*：	0.763	0.634	0.593

PCGR：  
1.457                      2.870                      3.790

胰岛素

磺脲类/DPP-4i

二甲双胍/TZD

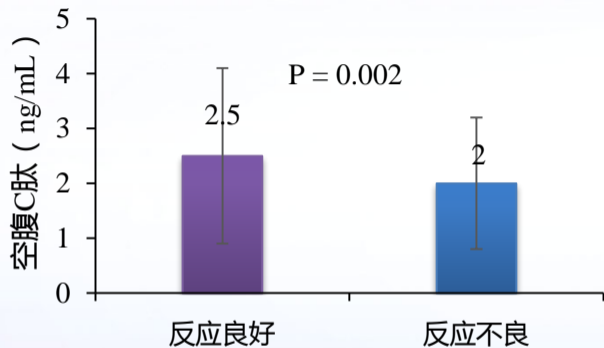
饮食&amp;运动

PCGR显著增加 (  $P < 0.001$  )

## 区分不同药物治疗的PCGR切点

\*AUC：曲线下面积

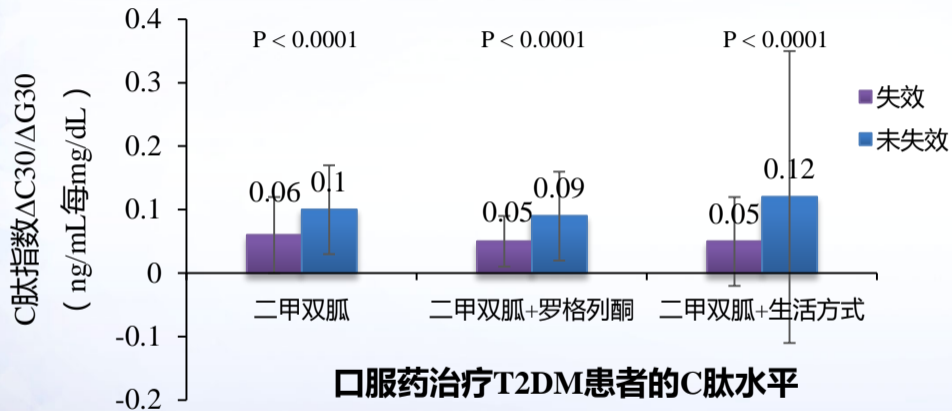
该回顾性研究纳入919例韩国T2DM患者，首先评估餐后C肽与葡萄糖的比值 ( PCGR ) 与 $\beta$ 细胞功能的相关性，并根据治疗方案将血糖控制良好 (  $HbA1c < 7\%$  ) 的患者分为4组：胰岛素、磺脲类/DPP-4i、二甲双胍/TZD以及饮食&运动，以对T2DM患者进行分层管理



### DPP-4i不同治疗反应时的C肽水平

研究回顾了477例服用西格列汀或维格列汀长于40周的T2DM患者的病历资料，通过治疗后HbA1c变化 ( $\Delta\text{HbA1c}$ ) 来评价DPP-4i的治疗反应。对反应良好 ( $\Delta\text{HbA1c} > 1.0\%$ ) 与反应不良 ( $\Delta\text{HbA1c} < 0.5\%$ ) 进行分析

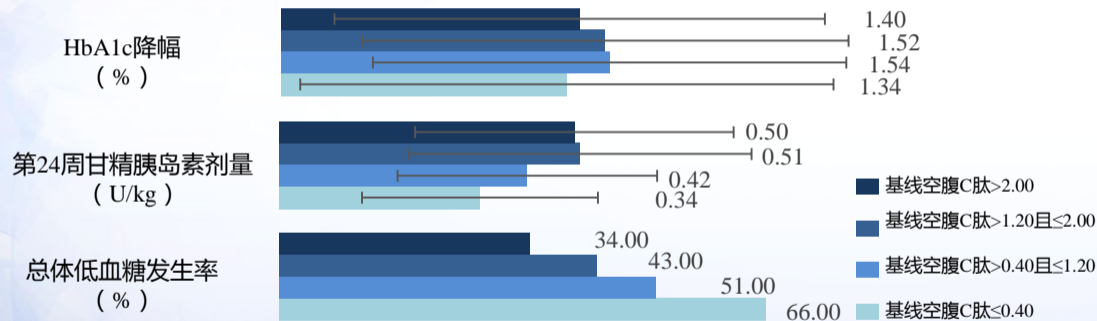
- 对DPP-4i反应良好的T2DM患者的空腹C肽水平显著高于反应不良的患者 ( $P=0.002$ )，且空腹C肽水平与DPP-4i治疗反应呈显著正相关 ( $r=0.172$ ,  $P=0.005$ )



- 与口服药治疗未失效的T2DM患者相比，口服药治疗失效的患者基线C肽水平更低
- 提示：在青年T2DM患者的 $\beta$ 细胞显著损伤或恶化前进行治疗，更易获得治疗成功

研究定期通过OGTT试验检测TODAY研究的699例T2DM患者的胰岛素敏感性、胰岛素生成指数、C肽指数 ( $\Delta C30/\Delta G30$ ) 及口服葡萄糖处置指数，以评估4年期间三种治疗方案对 $\beta$ 细胞功能和胰岛素敏感性的影响

# C肽评估可预测起始甘精胰岛素治疗后的低血糖、胰岛素剂量及血糖控制



- 基线C肽 $\leq 0.40$  nmol/L患者的基线HbA1c略高、剂量调整最少且最终的甘精胰岛素剂量最低、HbA1c降幅最小，故终点时HbA1c $< 7\%$ 的患者比例最低
- 总体、夜间和严重低血糖方面，C肽水平越低，低血糖的发生率和发生频次越高

该项汇总分析共纳入16项RCTs (研究周期 $\geq 24$ 周) 中的2,165例患者 (男性54%) 数据，探讨起始甘精胰岛素联合口服降糖药治疗时，不同空腹C肽水平对治疗有效性和安全性结局的预后价值



辅助糖尿病的诊断与分型



预测罕见的原发性糖尿病



预测糖尿病发病率



确定糖尿病病程



预测糖尿病的治疗需求



指导糖尿病的治疗选择



指导糖尿病治疗方案的转换

- 诸多研究证明，评估胰岛功能对了解糖尿病的发生、发展，预测糖尿病的预后及制订合适的治疗方案非常重要
- 鉴于C肽的特性，测定C肽较测定胰岛素水平更能准确反映 $\beta$ 细胞功能；C肽常用指标包括血清C肽、尿C肽、尿C肽肌酐比等，尿C肽样品较血清C肽稳定性更高
- C肽评估可应用于糖尿病的诊断、预测糖尿病患者的血糖控制情况、微血管并发症以及药物的治疗反应，且在未来将更广泛的应用于临床，指导临床决策

# THANK YOU

菲  
越  
2017  
BEYOND FORUM  
论今思辨 道本合鸣  
论道